

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1893

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mardi 4 Juillet 1893, à 1 heure

PAR

Gaston DESGENÉTEZ

Né à Formerie (Oise), le 30 janvier 1866.

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris,
Aide de clinique titulaire, à la Clinique nationale des Quinze-Vingts.

DE L'ACTION
DE L'ANTIPYRINE
dans certaines formes d'Atrophie
DU NERF OPTIQUE

Président : M. PANAS, professeur.

Juges : MM. | PROUST, professeur.
| BRUN et LETULLE, agrégés.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1893

DE L'ACTION DE L'ANTIPYRINE

dans certaines formes d'Atrophie

DU NERF OPTIQUE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552025_0052

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1893

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mardi 4 Juillet 1893, à 1 heure

PAR

Gaston DESGENÉTEZ

Né à Formerie (Oise), en 1866.

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris,

Aide de clinique titulaire, à la Clinique nationale des Quinze-Vingts.

DE L'ACTION
DE L'ANTIPYRINE
dans certaines formes d'Atrophie
DU NERF OPTIQUE

Président : M. PANAS, professeur.

Juges : MM. { PROUST, professeur.
 { BRUN et LETULLE, agrégés.

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, Rue Racine, 15

1893

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DoyenM.	BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie.....	FARABEUF.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	{ DIEULAFOY.
Pathologie chirurgicale.....	{ DEBOVE.
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE.
Histologie.....	CORNIL.
Opérations et appareils.....	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie.....	TERRIER.
Thérapeutique et matière médicale.....	POUCHET.
Hygiène.....	HAYEM.
Médecine légale.....	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.....	LABOULBÈNE.
	STRAUS.
	SEE (G.)
Clinique médicale.....	{ POTAIN.
	JACCOUD.
	N.
	GRANCHER.
Maladie des enfants.....	N.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	CHARCOT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	TILLAUX.
	LE FORT.
Clinique chirurgicale.....	{ DUPLAY.
	LE DENTU.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	GUYON.
Clinique ophthalmologique.....	PANAS.
Clinique d'accouchement.....	{ TARNIER.
	PINARD.

Professeurs honoraires :

MM. SAPPEY, HARDY, PAJOT, REGNAULD et VERNEUL.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ALBARAN.	DELBET.	MARIE.	ROGER.
ANDRÉ.	FAUCONNIER.	MAYGRIER.	SCHWARTZ.
BALLET.	GAUCHER.	MENETRIER.	SEBILLEAU.
BAR.	GILBERT.	NELATON.	TUFFIER.
BRISSAUD.	GLEY.	NETTER.	VARNIER.
BRUN.	HEIM.	POIRIER, chef des	VILLEJEAN.
CHANTEMESSE.	JALAGUIER.	travaux anatomiques	WEISS.
CHARRIN.	LEJARS.	QUENU.	
CHAUFFARD.	LETULLE.	REITTERER.	
DEJERINE.	MARFAN.	RICARD.	

Secrétaire de la Faculté : M. Ch. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A mon Président de Thèse,
M. le Professeur PANAS

DE L'ACTION DE L'ANTIPYRINE

dans certaines formes d'Atrophie

DU NERF OPTIQUE

AVANT-PROPOS

Avant d'entrer dans le sujet de notre thèse inaugurale, nous tenons à remercier, ici, notre excellente mère de la sollicitude et du dévouement dont elle n'a cessé de nous entourer pendant tout le cours de nos études, et qui n'ont jamais eu d'égale que son extrême indulgence.

Nous remercions également de leur bienveillante affection, tous nos parents et nos amis, dont les sages conseils ont été pour nous un précieux encouragement au milieu des luttes à soutenir.

Nous prions d'agréer l'hommage de notre très sincère reconnaissance, les maîtres dévoués qui nous ont guidé sur les chemins, parfois ardu, de la science, et nous voulons parler tout d'abord de notre excellent parent, M. l'abbé E. Tassus, qui fut le premier et qui est resté le meilleur de tous.

Nous voulons parler, également, de nos maîtres des collèges libres de Noyon et de Senlis qui ont dirigé nos études classiques, et de ceux de la Faculté libre de médecine

de Lille qui nous ont appris les premiers éléments de la science médicale.

Surtout, nous n'aurions garde d'oublier nos dévoués maîtres des Hôpitaux de Paris, et nous les remercions bien sincèrement des savantes leçons qu'ils nous ont données. Nous gardons un souvenir particulièrement agréable des années passées auprès de MM. les docteurs de Saint-Germain (externat 1890), et Cuffer (externat 1891), et surtout de celle que nous avons eu la bonne fortune de passer auprès de M. le docteur Segond (externat 1892), dont la science impeccable ne le cède qu'à la plus exquise bonté.

L'année que nous avons passée à la clinique nationale des Quinze-Vingts a été féconde pour nous en enseignements. Nous sommes profondément reconnaissant à M. le docteur Valude, chef de service et à M. le D^r de Bourgon, chef de clinique, de la sollicitude qu'ils n'ont cessé de nous témoigner.

Nous tenons enfin à remercier M. le professeur Panas, du grand honneur qu'il a bien voulu nous faire en acceptant de présider la soutenance de notre thèse.

INTRODUCTION

C'est sur les conseils de notre maître, M. le docteur Valude, médecin de la clinique nationale des Quinze-Vingts, que nous avons entrepris quelques recherches sur l'action de l'antipyrine dans certains cas d'atrophie du nerf optique.

Aidé de ses conseils et de ceux de M. le docteur de Bourgon, son chef de clinique, nous avons fait, à ce sujet, un certain nombre d'expériences qui, jointes à celles de ces deux maîtres, constituent la base du modeste travail que nous publions aujourd'hui.

Voici en quels termes M. le docteur Valude raconte comment il fut amené à s'occuper de cette question.

« J'ai été amené, dit-il, à rechercher l'action de l'antipyrine sur les affections dégénératives du nerf optique, dans des circonstances particulières. A la fin de l'année 1887, alors que j'étais le chef de la clinique de M. Panas, à l'Hôtel-Dieu, M. G. Sée me rencontrant un jour me conta le fait suivant : un de ses malades qui était atteint de poliencéphalite diffuse et en même temps d'atrophie optique, constatée nettement à l'ophtalmoscope, avait dû être soumis à un traitement intensif et prolongé par l'antipyrine à cause de douleurs vives et tenaces. Cette médication avait eu pour résultat inattendu une amélioration notable du côté de la vision. M. G. Sée en me citant le fait m'engagea à chercher de ce côté.

« Je me suis mis aussitôt à l'œuvre, et si depuis plus

de cinq années d'étude je n'ai rien encore publié sur ce sujet que je n'ai jamais abandonné, c'est qu'en matière de traitement des atrophies du nerf optique plus qu'en tout autre, peut-être, il convient de se montrer très réservé » (1).

Le malade de M. G. Sée était également soigné par M. le docteur Galesowski qui dut avoir, de cette façon, communication du même fait. Si nous en croyons, en effet, M. le docteur Delens (voir p. 20), M. Galesowski a dû faire quelques recherches sur cette action particulière de l'antipyrine. Nous ne croyons pas que le détail de ses observations ait été publié : du moins, les recherches que nous avons faites à ce propos dans la littérature médicale, ont-elles été infructueuses.

Nous ne prétendons pas apporter ici un nouveau traitement de l'atrophie papillaire qui reste toujours une affection à peu près incurable et justement redoutée. Nous voulons seulement exposer une action particulière, et curative jusqu'à un certain point, de l'antipyrine dans quelques formes bien déterminées de dégénérescence atrophique du nerf optique.

Nous parlerons d'abord des atrophies optiques, en insistant surtout sur leur anatomie pathologique ; puis nous exposerons les résultats de nos observations. Dans une troisième partie, nous parlerons de l'action physiolo-

(1) *Valude*. Comm. à la soc. med. des Hôpitaux, 16 juin 1893.

gique de l'antipyrine, en particulier dans les cas qui nous occupent. Enfin, avant de conclure, nous dirons quelques mots des doses et du mode d'administration du médicament, auxquels nous avons donné la préférence au cours de nos recherches.

CHAPITRE I

De l'atrophie du nerf optique et de son traitement

« L'atrophie du nerf optique est caractérisée par la disparition des éléments nerveux, entraînant comme conséquence une diminution ou une abolition de la vision ». (Delens) (1).

Le plus souvent, cette lésion est symptomatique ou secondaire ; mais on rencontre également des atrophies primitives, essentielles. Dans le premier cas, l'atrophie succède à des lésions antérieures du cerveau, de la moëlle ou du nerf, ou bien est le résultat de certaines intoxications ; dans le second cas, au contraire, elle ne paraît se rattacher à aucune maladie, soit générale, soit locale.

Il existe deux formes d'atrophie du nerf optique : l'atrophie *grise*, (atrophie parenchymateuse d'Abadie) (2), caractérisée par la transformation du nerf en un cordon grisâtre, présentant çà et là des plaques cendrées, et l'atrophie *blanche*, (atrophie interstitielle d'Abadie), qui tire son nom de la coloration que présente la papille vue à l'ophtalmoscope et qui consiste surtout dans une hyperplasie du tissu conjonctif.

Etiologie. Quelque soit la cause de l'atrophie optique, elle est l'apanage de l'âge moyen et se rencontre, semble-

(1) *Delens*, in Traité de chirurgie. T. IV, p. 287.

(2) *Abadie*, cité par *Vacher* in Manuel des maladies des yeux, Paris, O. Douin, 1890.

t-il, plus fréquemment chez l'homme que chez la femme. L'hérédité a sur son développement une influence manifeste.

Avec M. le professeur Panas (1), nous diviserons les atrophies symptomatiques en atrophies de cause cérébrale et en atrophies d'origine médullaire ou spinale.

Parmi les causes cérébrales de l'atrophie optique, nous placerons en première ligne les tumeurs de la base du crâne, (sarcômes, tubercules, et surtout syphilômes), qui ont pour premier effet de déterminer la névrite du nerf optique. Puis viennent le ramolissement cérébral, la paralysie progressive, la sclérose en plaques, l'épilepsie et l'idiotie. Enfin les traumatismes de l'encéphale semblent avoir une influence marquée dans le développement de l'atrophie optique.

C'est à l'atrophie simple ou *blanche* que donnent naissance ces différentes affections.

Les causes spinales les plus fréquentes de l'atrophie du nerf optique sont : le tabès, l'ataxie, dont elle peut même être le premier symptôme, (Charcot), les lésions traumatiques de la moëlle, les fractures rachis et le mal de Pott.

Dans ces différents cas, c'est l'atrophie *grise* que l'on observe.

A ces différentes causes, nous devons ajouter les lésions nerveuses périphériques, soit que le nerf ait été atteint directement, (traumatisme, compression par une tumeur orbitaire), soit qu'il ait été atteint seulement par

(1) *Panas*, cité par *Kirmisson* in Manuel de Pathologie externe. T. II. Paris 1888.

action réflexe, ainsi qu'on l'observe, par exemple, à la suite de lésions dentaires.

Enfin, on rencontre l'atrophie symptomatique du nerf optique dans certaines intoxications, en particulier dans l'alcoolisme et le nicotinisme.

Les atrophies primitives ou essentielles, de beaucoup les moins fréquentes, ne peuvent être attribuées, dans l'état actuel de la science, à aucune maladie générale, ni à aucune affection locale.

Anatomie pathologique. — L'atrophie *grise*, que l'on appelle aussi atrophie tabétique, accompagnant presque constamment la sclérose des cordons postérieurs de la moëlle, il est naturel de penser qu'elle présente des lésions anatomo-pathologiques analogues à celles que l'on rencontre dans cette affection. Le tronc nerveux est représenté par un cordon de coloration grisâtre, généralement ramolli, et translucide : Les fibres nerveuses ont disparu, ainsi que la myéline des tubes ; le cylindre-axe fait défaut dans les fibrilles nerveuses. Toutefois, il n'est pas rare de rencontrer quelques tubes intacts. On peut suivre assez facilement les lésions jusqu'au chiasma, et parfois jusqu'aux corps genouillés ; dans un certain nombre de cas, elles sont localisées en foyers, visibles le plus ordinairement à la périphérie du nerf. Entre les éléments nerveux, on constate la présence d'amas granuleux de noyaux et de corpuscules amyloïdes ; mais l'hyperplasie du tissu conjonctif est, en général, peu accusée. Enfin, la gaine des capillaires et la tunique des petits vaisseaux sont épaissies.

L'anatomie pathologique de l'atrophie *blanche* a pour nous un plus grand intérêt, puisque c'est sur la connais-

sance de celle-ci que nous devons nous appuyer pour expliquer le résultat de nos observations.

Nous devons d'abord retenir ce fait que, dans la dégénérescence atrophique blanche, le tissu du nerf disparaît, ainsi que le dit de Wecker (1), par défaut de fonction ou par absence de nutrition suffisante.

« L'inspection directe, dit encore de Wecker (2), nous montre que le nerf peut diminuer d'épaisseur au point d'être réduit à la moitié de son volume habituel. La gaine externe flotte et se plisse autour de la substance restante du nerf, et il se forme entre l'insertion oculaire du nerf et son enveloppe, un large espace occupé par du tissu lâche. »

Cet espace intervaginal, compris entre la gaine interne du nerf et la gaine externe, varie suivant l'ancienneté de la maladie et suivant le point où se fait l'examen.

Ainsi, d'après Jaeger (3), cet espace intervaginal est peu développé au voisinage du trou optique, tandis qu'il l'est considérablement du côté du globe oculaire.

A l'examen microscopique, on constate la disparition plus ou moins complète des éléments nerveux et en même temps une atrophie très accusée du tissu cellulaire, surtout dans le voisinage des vaisseaux oblitérés. La myéline se fragmente d'abord et disparaît ensuite, mais plus tardivement que les éléments nerveux. Le cylindre-axe disparaît, à son tour, en dernier lieu. On voit alors, entre les travées fournies par le tissu conjonctif, les tubes nerveux complè-

(1) *De Wecker*. Traité complet d'ophtalmologie. Paris 1888, T. IV, p. 553.

(2) *De Wecker* Traité des maladies du fond de l'œil. p. 67.

(3) *Jaeger*. Ophthalmoscopisches Handatlas. Vienne, in-4°, 1869.

tement dégénérés, sans cylindre-axe, ni myéline. Cette disparition des tissus a lieu par dégénérescence graisseuse ou amyloïde, et des trainées de gouttelettes graisseuses remplissent les intervalles occupés antérieurement par les éléments propres du nerf.

L'atrophie blanche optique n'arrive qu'au bout d'un certain temps à ce degré extrême de dégénérescence et après avoir présenté différents degrés, depuis l'hyperplasie et la sclérose du tissu conjonctif, qui constituent son caractère primitif, jusqu'à la destruction complète de la myéline et du cylindre-axe.

Les vaisseaux, ainsi qu'il est facile de s'en assurer par le simple examen ophtalmoscopique, sont considérablement diminués de volume et, le plus souvent, sont devenus fili-formes.

On peut suivre l'atrophie blanche à travers le chiasma jusque dans les tractus du nerf optique. Du côté de l'œil, au contraire, l'atrophie se borne à l'appareil conducteur de la rétine.

Quant à son mode de répartition, il varie suivant que la cause originaire est ascendante ou descendante. Voici en quels termes s'exprime le professeur Fuchs (1), à cet égard :

« Les atrophies du nerf optique débutent généralement en un point déterminé et circonscrit, et s'étalent d'ici en sens centripète ou centrifuge, ou dans les deux sens à la fois. Dans le cas d'atrophie ascendante, l'affection mordide commence, le plus souvent, près de l'entrée intra-oculaire

(1) *Fuchs*, (cité par de *Wecker*). Neuritis in Folge hereditärer Anlage. *Klin. Monatsbl.*, t. XVIII.

du nerf, et se propage de là, fort lentement, en arrière. S'agit-il, par contre, d'une atrophie descendante, alors le siège du mal se trouve quelque part dans le trajet orbitaire ou intra-crânien des nerfs optiques et se propage d'ici vers le globe oculaire, infiniment plus vite que l'atrophie ascendante ne remonte d'habitude en arrière ».

Symptômes. — L'existence de l'atrophie du nerf optique se révèle à nous par des troubles fonctionnels et par des signes objectifs.

Troubles fonctionnels. — Ces symptômes sont au nombre de trois : diminution de l'acuité visuelle, rétrécissement du champ visuel, altération du sens des couleurs. L'acuité visuelle est toujours abaissée, et cet abaissement suit généralement une marche progressive. Le rétrécissement du champ visuel débute par le côté interne ou nasal ; il est, le plus souvent, peu accusé, mais peut à la longue arriver à former une échancrure assez considérable du côté interne, alors que le côté externe reste intact. Quelquefois ce rétrécissement du champ visuel s'accompagne de scotome. La dyschromatopsie débute ordinairement par le vert, et s'étend ensuite successivement au rouge, au jaune et au bleu. Nous devons ajouter que ce signe ne nous paraît pas être constant. Dans nos observations, nous ne l'avons noté que rarement et il était peu appréciable.

Ces troubles fonctionnels sont communs à l'atrophie blanche et l'atrophie grise. Dans cette dernière on observe, en outre, habituellement, du myosis, ainsi que le signe d'Argyll Robertson, (absence du réflexe pupillaire sous l'action de la lumière).

Signes objectifs. — Atrophie blanche. — Ce qui frappe

d'abord à l'examen ophtalmoscopique de l'atrophie blanche, c'est la décoloration de la papille, qui est blanche, éclatante, nacrée. Au début, la papille est seulement moins rose qu'à l'état normal, ce n'est qu'un peu plus tard qu'elle prend sa teinte blanche caractéristique. Cette altération est généralement plus accentuée dans la moitié temporale que dans la moitié interne de la papille et résulte de l'atrophie des capillaires. Cette atrophie des capillaires produit également la diminution du calibre des vaisseaux réiniens : dans quelques cas, cette diminution de volume est très marquée, les artères et les veines sont devenues filiformes.

Il se produit également un certain degré d'excavation de la papille, mais qui, jamais, ne devient très considérable. Les bords de la papille sont irréguliers, échancrés, dentelés et entourés de pigment, lorsque l'atrophie succède à une forme franche de névrite. Enfin le diamètre de la papille ne semble pas subir de diminution notable.

Atrophie grise. — La papille présente, dans l'atrophie grise, une coloration d'abord jaunâtre, cireuse, puis grise et même bleuâtre dans les cas anciens. L'altération porte surtout sur la partie centrale de la papille, dont les contours sont nets et franchement limités et qui n'est que très rarement excavée. Enfin, les vaisseaux réiniens ne présentent aucune altération.

Marche. — Le début de l'atrophie du nerf optique diffère suivant qu'il s'agit d'une atrophie blanche, le plus souvent consécutive à une névrite, ou d'une atrophie grise qui ne succède jamais à aucun phénomène inflammatoire. Cette dernière, qui est presque toujours liée à l'existence d'une lésion médullaire, se développe d'ordinaire, simulta-

nément dans les deux yeux ; tandis que l'atrophie blanche est plus souvent unilatérale.

L'atrophie optique est une maladie à marche lente ; rarement elle rétrocede, et elle aboutit souvent à la cécité complète. Nous verrons cependant, en parcourant nos observations, que le plus souvent nous sommes arrivés à enrayer ses progrès et quelquefois à la faire rétroceder.

Traitement. — En ce qui concerne le traitement des atrophies du nerf optique, nous ne saurions mieux faire que de citer, en entier, les paroles que lui consacre M. le Dr Delens (1) dans son article du Traité de chirurgie.

Les médications les plus variées, dit cet auteur, ont été employées pour arrêter la marche de l'atrophie de la papille, quelle qu'en soit la cause.

Il faut reconnaître cependant que les résultats obtenus jusqu'ici sont à peu près nuls.

On a essayé les révulsifs, les vésicatoires à la tempe, à la nuque, les sétons, sans avantage marqué. Les sudations provoquées par les bains de vapeur ont paru quelquefois un peu plus efficaces. Les injections sous-cutanées de sulfate de strichnine à la région temporale ont été longtemps en honneur, sans qu'on puisse citer de faits bien authentiques prouvant leur efficacité.

Aujourd'hui on a recours de préférence aux injections hypodermiques de nitrate de pilocarpine jusqu'à production de salivation.

Parmi les médicaments administrés à l'intérieur, le nitrate d'argent a été usité autrefois dans le traitement de

(1) *Delens*, in *Traité de Chirurgie*. T. IV, p. 290.

l'atrophie grise, mais il est généralement abandonné. Les préparations de phosphore ont été essayées plus récemment sans plus de succès.

L'iodure de potassium a aussi été administré à cause des relations qui unissent le tabès à la syphilis. *Le seul médicament qui paraisse avoir eu une efficacité véritable dans quelques cas récents est l'antipyrine à fortes doses, prise à l'intérieur ou employée en injections hypodermiques à la dose de 1 gramme par jour. Les améliorations, d'après Galezowski, s'observeraient dans la forme d'atrophie qui s'accompagne de periarterite et d'endartérite.*

Les courants continus sont d'un usage assez général dans le traitement de l'atrophie papillaire et leur application est au moins rationnelle.

Il nous reste à dire un mot des deux modes de traitement qui, dans ces dernières années ont le plus attiré l'attention : l'élongation nerveuse et la suspension.

L'élongation du nerf optique a été pratiquée comme celle des autres troncs nerveux dans l'ataxie. Elle ne paraît pas avoir donné de résultats assez encourageants pour que les dangers auxquels elle expose puissent être oubliés.

La suspension appliquée au traitement de l'ataxie en général, a été essayée aussi, dans le cas particulier d'atrophie du nerf optique, avec des effets variables. C'est un moyen auquel on peut recourir, mais sur lequel il ne faut pas beaucoup plus compter que sur les autres modes de traitement successivement préconisés ».

Nous n'avons trouvé dans aucun autre auteur cette indication du traitement des atrophies optiques, par l'administration de l'antipyrine. M. le Dr Delens a bien voulu

nous dire qu'il avait trouvé cette indication dans une communication de Galezowski (1) sur ce sujet : nous avons vu d'autre part, dans notre Introduction, comment, selon toute vraisemblance, M. Galezowski a été amené à s'occuper de cette question ; nous n'y reviendrons pas.

Il nous reste à exposer maintenant les résultats que nous avons obtenus par cette même médication.

(1) Nous pensons qu'il s'agit de la communication faite par M. Galezowski à la session de 1890 du congrès de la Société pour l'avancement des sciences.

CHAPITRE II

Emploi de l'antipyrine dans certaines formes d'atrophie papillaire. — Observations et remarques.

Découverte en 1884 par Knorr, de Munich, la diméthyl-oxyquinisine fut présentée au monde savant par Filehne (d'Erlangen) (1) sous le nom d'antipyrine.

Il n'entre pas dans le plan de ce travail de parler de toutes les applications thérapeutiques de cette substance. Qu'il nous suffise de rappeler que peu de médicaments ont été employés autant que celui-ci et pour un aussi grand nombre d'affections différentes ; soit comme analgésique (G. Sée (2)), soit comme antispasmodique (Huchard (3), Hénocque (4) et Arduin (5)), comme antipyrétique (Dujardin-Baumetz (6), Clément (7)), et comme antiseptique (Caravias (8), Robin (9)).

Nous avons raconté dans l'introduction comment notre maître, M. le docteur Valude, fut amené à essayer les effets de ce médicament dans certaines formes d'atrophie optique ; nous ne reviendrons pas sur ce sujet.

Nous donnerons d'abord les observations qu'il a

(1) *Filehne*, Zeitschrift zur klin. medicin, band VII, p. 641.

(2) *G. Sée*, Communicat. à l'Académie des sciences, 18 avril 1887.

(3) *Huchard*, Société de therap. Decemb. 1884.

(4) *Hénocque*, Gazette hebdomad. n° 50, 1885,

(5) *Arduin*, Thèse de Paris, 1885.

(6) *Dujardin-Baumetz*, Leçons de clin. thérapeuthique, 1888.

(7) *Clément*, In Ouvrage de Rondot sur l'antipyr. Doin, 1892.

(8) *Caravias*, Thèse de Paris, 1887.

(9) *Robin*, Compt. rend. de la soc. de Biologie, Paris 1892, 9^e s. IV.

recueillies, puis celles que nous avons recueillies nous-même ; nous réservant de rechercher ensuite, dans une autre partie de notre travail, et en nous appuyant sur ce que nous savons du mode d'action de l'antipyrine, quelle interprétation physiologique il convient de donner aux résultats que nous avons obtenus.

OBSERVATION I

(Communiquée par M. le docteur Valude, médecin de la clinique des Quinze-Vingts)

Cette première observation a trait à une jeune fille de 23 ans qui était en traitement en 1888 à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. Panas où M. Valude remplissait les fonctions de chef de clinique.

Cette malade à l'âge de 17 ans avait eu une méningite qui semble, au dire de la malade, avoir été assez grave ; au cours de la maladie survint une paralysie du côté droit et une cécité complète.

Ces phénomènes paralytiques disparaissent peu à peu à mesure que rétrocedent les symptômes de la maladie ; mais il persiste une amblyopie très accentuée, (la cécité était devenue un peu incomplète) et du strabisme, externe de l'œil droit.

Dès le moment où la malade fut relevée de sa méningite, elle entreprit avec ténacité tous les traitements propres à améliorer sa vision et on peut dire que pendant l'espace de 6 années (de 1882 à 1888) tout par elle fut mis en œuvre et aussi sérieusement que possible. Tous les moyens connus furent donc utilisés : L'iodure de potassium, les mercuriaux, le bromure de potassium, la strychnine, l'électricité. Pendant quelques années

la vision s'améliora quelque peu, puis finalement demeura stationnaire et rien n'eut plus de prise sur cette amblyopie.

En mars 1888 donc, cette malade était entre nos mains et son état oculaire était le suivant : *Etat subjectif* : ne compte pas les doigts à un mètre, ne distingue aucune couleur ; voit en somme à peine à se conduire et ne peut se risquer dans la rue. De très près elle déchiffre le gros titre d'un journal. *Examen objectif* : Atrophie blanche complète des deux nerfs optiques avec diminution extrême du calibre des vaisseaux. L'œil droit est en état de strabisme divergent. Je songeai donc chez elle à l'administration de l'antipyrine suivant l'idée suggérée par M. G. Sée et je lui administrai le médicament de la manière suivante : chaque jour 0.50 centigr. d'antipyrine à chaque repas par la voie stomacale et tous les jours une injection sous cutanée de 0.50 centigr. d'antipyrine. Au bout d'un mois, je cessai, car il n'y avait pas de résultat optique et la malade souffrait de maux d'estomac.

Je change alors ma manière de faire et j'institue un traitement par les injections sous-cutanées seules à raison d'un gramme tous les deux jours ; je n'ai plus de gastralgies.

Peu à peu j'eus la satisfaction de constater une amélioration certaine et surtout progressive du côté de la vision : voici les résultats.

Octobre 1888 :

$$\text{Œil gauche, } V = \frac{4}{10}$$

(C'est-à-dire compte les doigts à 7 ou 8 mètres). Dans la rue elle voit venir les voitures et peut circuler seule même le soir. De près, elle arrive à lire les caractères ordinaires, mais ne peut soutenir la lecture pendant plus d'un paragraphe. Elle distingue les couleurs sauf le vert.

L'œil droit ne compte pas les doigts à plus d'un mètre comme auparavant et reste en état de strabisme amaurotique.

Objectivement, l'aspect des papilles n'a pas changé, elles sont toujours aussi blanches et les vaisseaux aussi rétrécis.

Novembre 1888 :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. Toujours amaurotique.} \\ \text{O. G. V} = \frac{1}{8}, \text{ mais commence à distin-} \\ \text{guer le vert.} \end{array} \right.$$

Décembre 1888

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. même état.} \\ \text{O. G. V} = \frac{1}{6} \text{ et distingue nettement toutes les} \\ \text{couleurs.} \end{array} \right.$$

Ce qui s'améliore maintenant dans l'état de cet œil *gauche*, (le droit restant toujours amaurotique), c'est la vision de près. La malade arrive progressivement à lire tous les caractères, même les manuscrits assez mal écrits et cela aussi longtemps qu'elle le désire, sans fatigue. L'état objectif reste pourtant le même, aussi bien à droite qu'à gauche et les papilles sont également décolorées.

Nous avons suivi cette malade depuis cette époque et les injections d'antipyrine ont été reprises souvent pour assurer le résultat et continuées pendant plusieurs mois chaque année. Actuellement, cinq ans après le début du traitement l'état ne s'améliore plus, mais ce qui a été acquis demeure conservé.

L'œil *droit* est toujours strabique et amblyope. L'œil *gauche* conserve sa vision des couleurs et son acuité de $\frac{1}{6}$ ce qui assure une vision éloignée suffisante. La vision de près est encore plus parfaite, car la malade peut lire et travailler assez facilement. Pour donner une idée de l'amélioration à ce point de vue, la malade qui se trouvait en 1888 dénuée de ressources et sans possibilité de reprendre son ancien état d'aquarelliste, a pu entrer à l'école des infirmières et actuellement elle remplit

l'office de suppléante, étant capable de lire les températures aux thermomètres.

OBSERVATION - II

(Communiquée par M. le Dr Valude)

Il s'agit d'une dame d'une quarantaine d'années qui présentait tout d'abord des céphalalgies pendant plusieurs années, avec des exacerbations amenant des vomissements. Les maux de tête qui survenaient d'abord tous les quinze jours se renouvelaient maintenant tous les 2 ou 3 jours. Depuis quatre ans, la vue a commencé à baisser et malgré tous les traitements employés la cécité est aujourd'hui complète, absolue ; la malade ne distingue pas la nuit de la lumière la plus vive.

Décembre 1888

Le traitement par les injections d'antipyrine amène d'abord la cessation des maux de tête ; puis au bout de quelques semaines, la sensation de la lumière dans certaines circonstances. Si la malade se réveille et que le jour soit éclatant, la lumière solaire est perçue, mais cette perception disparaît vite.

Janvier 1888

La sensation de la lumière est assez forte pour que la malade accuse de la photophobie, et ce symptôme était le dernier des phénomènes visuels qui avait disparu par les progrès de l'amblyopie. On doit revenir à porter des verres fumés.

L'ophtalmoscope ne révèle cependant aucun changement dans l'état du fond de l'œil : il s'agit d'une atrophie blanche complète, avec diminution du calibre des vaisseaux et les papilles sont toujours dans le même état.

Mai 1890

Cet état reste le même ; la sensation générale de la lumière et de la nuit persiste, mais sans s'améliorer. Il existe cependant un phénomène nouveau très particulier, et c'est à propos de lui surtout que nous avons écrit ce travail. La malade qui ne distingue aucune forme extérieure, qui ne compte pas les doigts, reconnaît, parfaitement et sans se tromper le côté pile du côté face d'une pièce d'un franc ; avec une pièce plus grande de 2 fr. ou de 5 fr., elle ne voit pas. L'expérience qui a été renouvelée souvent et par diverses personnes, s'est montrée presque toujours parfaitement concluante. La malade reconnaît aussi le blanc du noir.

Mad. E... reste quelque temps dans cette situation, puis d'autres symptômes surviennent ; les douleurs de tête réapparaissent et avec elles des phénomènes de paralysie bulbaire et du trouble de déglutition ; il y a aussi des symptômes paralytiques du côté des membres inférieurs surtout d'un côté et des deux membres supérieurs. Lors d'une consultation, à propos de cet état général, on avait conclu à l'existence d'une poliencéphalite à forme bizarre. En même temps, les phénomènes de vision acquis avec l'antipyrine disparaissent et la malade ne sort plus d'une obscurité complète. L'examen ophtalmoscopique durant tout le traitement n'a pas changé.

OBSERVATION III

(Prise à la clinique des Quinze Vingts sur les indications de M. le Docteur Valude.)

M... Marie, âgée de 33 ans, couturière, fut prise, il y a 4 ans, d'une attaque d'éclampsie, avec troubles intellectuels, suivis d'une cécité complète. Après l'attaque, la vision revint progressivement, puis de nouveau baissa peu à peu.

Actuellement, *Décembre 1889* :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. V} = 1/8 \\ \text{O. D. V} = 1/4 \end{array} \right.$$

L'aphtalmoscope révèle l'existence d'une double atrophie optique avec un halo grisâtre qui témoigne d'une névrite antérieure. Il lui est impossible de se livrer à aucun travail de couture. Le traitement par l'antipyrine en injections est institué.

Janvier 1890 :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. V} = \frac{1}{6} \\ \text{O. G. V} = \frac{1}{3} \end{array} \right.$$

Du mois de Janvier au mois de Décembre 1890, l'acuité visuelle éloignée change peu ; l'œil droit seul présentant de temps à autre une augmentation d'acuité.

La malade quitte alors Paris et continue à se soigner en province par les injections d'antipyrine.

Nous la revoyons en *Août 1891*. L'acuité visuelle éloignée n'a pas changé, elle reste :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. V} = \frac{1}{6} \\ \text{O. G. V} = \frac{1}{3} \end{array} \right.$$

mais ce qui est plus marqué, c'est l'amélioration pour la vision de près. La malade a pu reprendre son état de couturière et ne l'a pas interrompu depuis. Divers traitements avaient été employés avant l'antipyrine, et sans résultats.

OBSERVATION IV

(Communiquée par M. le Docteur Valude)

G.,. Marie, âgée de 20 ans, atteinte à la suite d'un ulcère stomacal d'une névrite rétrobulbaire de l'œil gauche avec atrophie blanche complète ; V = O. L'œil droit est normal.

La malade, qui avait essayé divers traitements sans résultats, vient nous trouver en 1888, à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. Panas.

Au bout d'un mois d'injections d'antipyrine, la vision de l'œil gauche, qui était nulle, lui permet de compter les doigts à 1 mètre. De plus, la malade perçoit le jaune et le bleu, mais ne distingue ni le rouge ni le vert.

Cette amélioration notable fut d'ailleurs de courte durée et deux mois après, l'amblyopie, baissant progressivement, était redevenue complète. L'antipyrine n'eut plus aucun effet chez cette malade. (1)

OBSERVATION V (personnelle)

M... Alexandrine, âgée de 37 ans et exerçant la profession de couturière, jouit d'une bonne santé générale en temps ordinaire. Elle a seulement de fréquentes attaques de rhumatisme articulaire, (attaques d'ailleurs bénignes).

Elle nous raconte que son grand-père et son père avaient la vue très faible, et que les lunettes ont toujours été impuissantes à l'améliorer.

Quant à elle, après avoir eu pendant vingt-deux ans une vue assez bonne, elle s'est aperçu il y a environ 15 ans que sa vision commençait à devenir défectueuse. Elle n'y prit pas garde d'abord, puis la vision devenant progressivement de plus en plus mauvaise, elle essaya, mais en vain, de la corriger par des verres.

C'est alors qu'elle se présente à la clinique des Quinze-

(1) Ces quatre premières observations font partie d'une communication faite à la société médicale des hopitaux par M. le docteur Valude, le Vendredi 16 juin dernier.

Vingts, en *mai 1891*. L'acuité visuelle, à cet époque, est la suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. V} = \frac{1}{6} \\ \text{O. G. V} = \frac{1}{2} \end{array} \right.$$

En outre la vision rapprochée est très défectueuse. Il est impossible à la malade de continuer son état de couturière.

A l'examen ophtalmoscopique, on trouve une double atrophie blanche optique, plus prononcée à droite, suite de névrite optique : (Examen contrôlé par M. le Dr Valude).

Le traitement par les injections hypodermiques d'antipyrine est institué d'emblée. (Rappelons qu'il n'y a dans les antécédents personnels ni syphilis, ni alcoolisme).

En *juin 1891*, l'acuité visuelle n'a pas changé.

En *août 1891*, au contraire, l'acuité éloignée est la suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. V} = \frac{1}{3} \\ \text{O. G. V} = \frac{1}{2} \end{array} \right.$$

En outre, la vision rapprochée est devenue suffisamment bonne pour que la malade puisse reprendre à cette époque son métier de couturière. Elle cesse en même temps de venir à la clinique et de ce fait le traitement se trouve interrompu.

Nous la revoyons en *mars 1893* et nous constatons que l'acuité visuelle éloignée est la suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. V} = \frac{1}{3} \\ \text{O. G. V} = \frac{1}{2} \end{array} \right.$$

La malade lit, de près, le n° 3 de l'échelle de Jaeger.

L'atrophie n'a donc fait aucun progrès pendant ces 18 mois d'interruption de traitement.

Sur la demande de la malade, nous reprenons les injections d'antipyrine.

En *mai* 1893, nous constatons, comme acuité visuelle éloignée :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. V} = \frac{1}{3} \\ \text{O. G. V} = \frac{2}{3} \end{array} \right.$$

De près, la malade continue à lire le n° 3 de Jaeger.

Se déclarant satisfaite du résultat obtenu, elle a de nouveau cessé de venir à la Clinique et continue à se livrer avec assez de facilité à ses occupations.

OBSERVATION VI (personnelle)

J... Charles, âgé de 52 ans et exerçant la profession de limonadier, a eu le syphilis il y a vingt ans. Il s'est bien soigné, dit-il, et depuis cette époque, ne s'en est jamais ressenti. Il n'a pas eu d'autre maladie et sa santé habituelle est bonne.

Il y a un mois, il s'est aperçu que sa vue baissait et cet affaiblissement de la vision a suivi depuis une marche progressive assez rapide. Il a commencé par perdre la vision des objets éloignés ; celle des objets rapprochés a persisté plus longtemps ; mais aujourd'hui, c'est cette dernière qui est la plus défectueuse. Alors qu'il peut parfaitement se conduire, il ne peut plus, au contraire, ni lire ni écrire.

Il se présente à la clinique des Quinze Vingts (octobre 1892) en demandant qu'on lui choisisse des verres de lunettes. Les verres convexes de 1 D améliorent un peu la vision, mais dans des proportions à peine sensibles ; les autres verres sont sans action.

L'acuité visuelle éloignée est la suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. V} = \frac{2}{3} \\ \text{O. G. V} = \frac{1}{3} \end{array} \right.$$

Mais la vision des objets rapprochés est très défectueuse. Le malade lit à peine le n° 10 de l'échelle de Jaeger. Le sens des couleurs est conservé.

A l'examen ophtalmoscopique, on constate la présence d'une double atrophie blanche de la papille, consécutive à une névrite optique.

Le traitement d'abord institué est celui des frictions d'onguent napolitain accompagnées de 3 grammes par jour d'iodure de potassium.

Continué pendant un mois, ce traitement ne donne aucun résultat.

On commence alors le traitement par les injections hypodermiques d'antipyrine.

Au bout d'un mois, (fin de *novembre 1892*), l'acuité visuelle éloignée est la suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. V} = \frac{2}{3} \\ \text{O. G. V} = \frac{1}{2} \end{array} \right.$$

c'est dire qu'elle a peu changé ; mais le malade commence à voir chez lui les objets les plus rapprochés et surtout ceux qui sont de petite dimension, ce qu'il ne pouvait faire auparavant, comme nous l'avons vu.

En *Décembre 1892*, l'acuité visuelle est restée la même ; mais le malade lit facilement le n° 6, de Jaeger.

En *Janvier 1892*, il lit facilement le n° 4 de Jaeger ; il a repris ses écritures et sa correspondance. Il lit avec facilité même les manuscrits. Son acuité visuelle éloignée est restée la même, soit :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. V} = \frac{2}{3} \\ \text{O. G. V} = \frac{4}{2} \end{array} \right.$$

Il cesse alors de venir à la clinique. Nous l'avons revu chez lui il y a un mois, (en *Mai* 1893). Il se livre facilement à ses occupations et même a pu vendre son ancien établissement pour en reprendre un de plus grande importance.

OBSERVATION VII (personnelle).

V... Arthur, âgé de 44 ans, luthier, a eu la syphilis il y a 20 ans. Il a été mal soigné et a eu pendant longtemps des accidents secondaires. Il n'a pas eu d'autres maladies ; mais il est franchement alcoolique et l'avoue.

Au moment où il se présente à la clinique des Quinze-Vingts, (*octobre 1892*), il est facile de constater chez lui les symptômes d'une paralysie générale au début : (caractère irascible, avec alternatives de tristesse et de gaieté, hésitation dans la marche, inhabileté passagère, fixité du regard, hésitation de la parole). Il présente ces divers symptômes depuis un mois environ.

Depuis deux ou trois semaines, la vision est devenue défectueuse, brusquement, dit-il, ou du moins d'une façon très rapide. Son acuité visuelle éloignée est la suivante :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. V} = \frac{4}{8} \\ \text{O. G. V} = \frac{4}{5} \end{array} \right.$$

La lecture rapprochée est presque nulle : le malade lit très difficilement quelques lettres du n° 40 de l'échelle de Jaeger.

A l'examen ophtalmoscopique, Monsieur le docteur Valude, chef de service, constate la présence d'une double atrophie blanche optique chez un myope.

Dès le début, et en même temps que nous soumettons le malade à un traitement antisyphilitique sérieux, nous lui faisons des injections hypodermiques d'antipyrine.

Disons tout de suite que pendant les cinq mois qu'a duré ce traitement, l'acuité visuelle éloignée est sans cesse restée la même.

Mais il n'en est pas de même de l'acuité visuelle pour les objets rapprochés. Tandis que celle-ci était à peu près nulle au début, nous constatons qu'en *janvier* 1893 le malade lit le n° 8 de Jaeger ; en *février*, il arrive à lire le n° 6, puis le n° 5. Le malade a pu reprendre son état de luthier ; il lit maintenant facilement sa musique.

Malheureusement, la paralysie générale a fait en même temps de tels progrès, qu'à la suite d'un accès aigu de délire, on a dû faire enfermer V... au commencement de *mars*, à l'asile Sainte-Anne, où il se trouve sans doute encore actuellement.

OBSERVATION VIII (personnelle).

Il s'agit d'un employé de commerce D... Antoine, âgé de 40 ans dont l'œil droit a été énucléé il y a cinq ans, probablement pour panophtalmie survenue à la suite d'un traumatisme, (le malade ne donne pas d'autres détails sur cette énucléation).

Il est syphilitique depuis 10 ans et paraît avoir été bien soigné.

Depuis plusieurs mois, la vision de son œil droit est devenue mauvaise : diminution progressive de l'acuité qui le détermine à se présenter à la clinique des Quinze-Vingts (*septembre* 1892).

Actuellement, le malade ne peut plus se conduire seul. Il distingue seulement la lumière de l'ombre. Enfin il a continuellement la sensation de mouchesvolantes. Son acuité visuelle éloignée est nulle. De près, il peut voir les grosses lettres de

l'échelle de de Wecker dont on se sert pour déterminer l'acuité visuelle éloignée.

Le diagnostic fait à l'ophtalmoscope est le suivant : O. D. : Synchysis — Papillo-rétinite ; (nous rappelons que l'O. G. est énucléé). Le malade est soumis au traitement par les frictions hydrargiriques associées à 4 gr. d'iodure de potassium à l'intérieur. Puis nous lui faisons des injections hypodermiques de biiodure de mercure suivant la méthode employée dans le service de M. le professeur Panas.

Ces différents traitements sont continués pendant 5 mois sans apporter d'amélioration sensible dans l'état de la vision. Toutefois la sensation de mouches volantes a disparu.

En *Janvier* 1883, l'acuité visuelle est de :

$$\text{O. D. V} = \frac{1}{10}$$

Nous commençons alors à faire au malade des injections hypodermiques d'antipyrine.

En *Février* nous constatons :

$$\text{O. D. V} = \frac{4}{6}$$

En outre le malade lit le n° 8 de l'échelle de Jaeger. — Il vient maintenant *seul* à la clinique, ce qu'il n'avait pas pu faire jusqu'à présent.

En *mars*, l'acuité visuelle est la suivante :

$$\text{O. D. V} = \frac{1}{5}$$

Le malade lit le n° 7 de Jaeger.

Actuellement (*Mai* 1893) l'acuité visuelle est de :

$$\text{O. D. V} = \frac{4}{4}$$

Le malade lit le n° 6 de Jaeger.

Depuis cette époque nous n'avons pas revu notre malade qui

a pu trouver un emploi, après avoir été dans l'impossibilité de travailler pendant près d'une année.

Nous avons soumis d'autres malades de la Clinique des Quinze-Vingts au même traitement et nous avons lieu d'espérer obtenir chez eux de bons résultats. Malheureusement, du fait de leur irrégularité ou de leur mauvaise volonté, nous n'avons pu prendre sur ces malades que des observations trop sommaires et trop interrompues par de longues lacunes dans l'administration du médicament, pour qu'il nous soit permis de les publier.

Nous devons ajouter que chez tous nos malades nous avons constaté une diminution plus ou moins considérable du champ visuel, diminution portant surtout sur le côté nasal. Cet état du champ visuel est d'ailleurs resté le même après l'administration du médicament. Le sens des couleurs était rarement altéré et d'ailleurs jamais d'une façon bien précise.

De l'étude de ces diverses observations, nous pouvons tirer les remarques suivantes :

1° Jamais nous n'avons obtenu de résultats dans les atrophies grises tabétiques, (nous n'avons d'ailleurs guère dirigé nos recherches de ce côté, sachant bien que cela eût été inutile). Nous n'avons pas eu davantage de résultats dans les atrophies blanches produites par compression du nerf et déjà anciennes. Les résultats que nous publions ont trait à des atrophies blanches simples, consécutives, pour la plupart, à des névrites soit descendantes (obs. I, II, III), soit ascendantes (obs. VIII), ou à des névrites rétro-bulbaires, soit infectieuses (obs. IV), soit rhumatismales et

héréditaires (obs. V). Enfin, nous avons obtenu des résultats appréciables dans des atrophies par compression et interruption d'afflux du sang (probablement liées à la formation de gommès syphilitiques), mais dont le début remontait seulement à quelques semaines (obs. VI et VII).

2° L'acuité visuelle éloignée (prise à 5 mètres de distance à l'aide des échelles de de Wecker), a généralement été modifiée heureusement ; toutefois cette modification n'a pas été, en général, très considérable, sauf dans un cas (obs. VIII) où notre malade, qui avait au début comme acuité $V = 0$, est arrivé à avoir $V = \frac{1}{4}$.

3° Chez *tous* nos malades, et c'est là le point important de ce travail, nous avons constaté une amélioration très notable de la vision des objets rapprochés de petite dimension. La plupart de nos malades nous sont arrivés incapables de se livrer à aucun travail un peu fin, non plus qu'à aucun exercice de lecture ni d'écriture, et presque tous avaient même dû, de ce fait, interrompre le cours de leurs occupations.

Or, ce qui frappe surtout, en lisant les conclusions de nos observations, c'est que ces malades ont précisément recouvré cette faculté de lire de près, d'écrire, de coudre ou de se livrer à des travaux un peu fins, qu'ils avaient entièrement perdue. La malade de l'obs. I, après avoir été presque aveugle, est actuellement surveillante à la maison municipale de santé et se livre facilement à tous les devoirs de sa charge. Celle de l'obs. II, sans avoir obtenu un résultat aussi concluant, était cependant arrivée à distinguer les objets de petite dimension de préférence à ceux qui présentaient un volume plus considérable. Dans l'obs. III, nous

voyons une couturière reprendre son métier, après avoir été obligée de l'interrompre pendant plus d'une année. Il en est exactement de même pour la malade de l'obs, V. Enfin, dans les observations VI, VII et VIII, nous voyons des malades qui, après s'être trouvés pendant un temps assez long dans l'impossibilité de lire ou d'écrire, recouvrent le moyen de le faire avec facilité.

C'est sur cette action toute particulière de l'antipyrine dans certaines formes d'atrophie papillaire que nous baserons les conclusions de ce travail.

Nous avons réservé à dessein, pour la publier à part, une dernière observation que nous devons à l'obligeance de notre chef de clinique et ami, M, le Dr de Bourgon. Cette observation résume, à elle seule, toutes les nôtres, d'une façon à la fois très précise et très complète ; c'est pourquoi nous n'hésitons pas à la publier *in extenso* :

OBSERVATION IX (inédite).

(Communiquée par M. le Dr de Bourgon, chef de clinique aux Quinze-Vingts, médecin-ophtalmologiste à l'hôpital St-Joseph).

M^{lle} R....., âgée de 55 ans se présente le 7 janvier 1893 à ma consultation particulière se plaignant de ne presque plus voir de son œil droit depuis plusieurs années et de ne posséder à gauche qu'une vision imparfaite.

L'examen à la lumière naturelle ne donne qu'un résultat négatif. La face est symétrique, les annexes de l'œil normales, la conjonctive palpébrale et oculaire parfaitement saine.

L'examen à l'éclairage latéral prouve que la cornée est transparente, la chambre antérieure a ses dimensions habituelles

et ne contient aucun produit pathologique, la face intérieure de l'Iris n'a subi aucune modification et les parties antérieures du cristallin ne présentent aucune opacité. La pupille égale des deux côtés se contracte sous l'influence des rayons lumineux. Si l'on fait regarder alternativement un objet éloigné, (tableau situé à six mètres environ), et le doigt placé à quinze centimètres du nez, la pupille se resserre d'abord et se dilate ensuite. Il résulte de ces dernières investigations que les réflexes photomoteur et motomoteur sont conservés.

L'examen ophtalmoscopique à l'image renversée fournit les résultats suivants :

O. D. Cristallin et vitreux transparents, absence de lésion choroidienne ou rétineuse. Décoloration complète de la papille qui, blanche et nacrée, ne possède plus les zones normales. Les vaisseaux (veines et artères) sont devenus absolument filiformes et la papille offre une excavation très nette. Les bords pupillaires sont réguliers et très nets.

O. G. Mêmes lésions qu'à droite, mais bien moins accentuées.

L'examen au miroir plan prouve que la papille est blanche et n'a ni reflet bleuâtre ni grisâtre,

La skiascopie démontre l'enmétropie des deux yeux.

L'acuité visuelle est :

{ *O. D.* Voit l'ombre de la main à 0^m 25 cent.

{ *O. G.* V ¹ .

Le champ visuel ne peut être mesuré à droite étant donnée l'insuffisance de l'acuité visuelle, à gauche, il offre les limites suivantes :

En haut	40°
En bas,	45°
En dedans	35°
En dehors	52°

Il est donc rétréci et d'une façon régulière d'environ 30° dans chaque méridien.

Si l'on fait fixer avec l'œil gauche des objets colorés, la malade après les avoir contemplés quelques instants détermine avec netteté non-seulement leur couleur, mais leur nuance.

Le champ visuel déterminé par les couleurs est indiqué par les chiffres suivants :

Pour le bleu :	
En haut.....	35°
En bas.....	40°
En dedans.....	20°
En dehors.....	45°
Pour le rouge :	
En haut.....	25°
En bas.....	28°
En dedans.....	15°
En dehors.....	38°
Enfin, pour le vert :	
En haut.....	10
En bas.....	16°
En dedans.....	10°
En dehors.....	35°

Il existe donc un rétrécissement régulier pour ces trois couleurs, d'une valeur dans chaque méridien de 20° pour le bleu et le rouge et de 25° pour le vert.

Si l'on présente à la malade les échelles types de Jaeger, l'on constate qu'avec l'œil droit elle ne peut lire aucun caractère, mais qu'avec l'œil gauche, elle lit *difficilement* le n° 6 à 0 m. 30 centimètres.

L'examen objectif et l'examen subjectif de l'organe de la vision permettent donc de porter sans aucune hésitation le diag-

nostic d'atrophie blanche de la papille bilatérale, plus accentuée à droite qu'à gauche et non consécutive à une névrite.

Examinée au point de vue des antécédents héréditaires, la malade a eu un grand-père mort dans une asile d'aliénés, son père et sa mère ont joui d'une bonne santé et sont morts le premier d'une pneumonie à l'âge de 78 ans et la deuxième de diabète à l'âge de 65 ans. Elle a eu deux sœurs, l'une plus âgée qu'elle, est bien portante et est institutrice, mais la seconde, la cadette, est en traitement dans une maison de santé pour prodromes de paralysie générale, (Délire des grandeurs).

Comme antécédents morbides personnels, Mlle R... n'a eu que la fièvre scarlatine à 18 ans et s'est bien portée jusqu'à 45 ans, époque où l'on a commencé à constater dans son entourage des troubles cérébraux.

Actuellement, dévote, instruite, elle se souvient, avec une netteté parfaite de tous les événements de sa vie ainsi que des textes littéraires ou historiques qu'elle a jadis étudiés, elle raconte sans hésitation les menus faits de son enfance et de sa jeunesse, cite avec une rapidité d'élocution extrême les passages des auteurs classiques, mais ne se souvient parfois que vaguement des événements récents. Si la conversation suit son cours, le débit s'accroît et la phrase toujours correcte cependant, exprime des idées bizarres, bientôt la malade éclate de rire et divague quelque peu. Parfois elle se met en colère sans motifs plausibles entre dans une phase franche d'excitation et essaie de frapper les enfants qui l'entourent, (elle habite dans un pensionnat de jeunes filles). Ces accès de colère sont assez rares, ils se produisent environ une fois tous les mois, mais ont augmenté de violence depuis quelques mois.

L'état général est satisfaisant, l'appétit est très bon et sa santé n'est troublée que par quelques vomissements ou par des

défécations qui sont involontaires, mais qui ne passent pas inaperçues.

L'examen des grands systèmes de la vie organique ne permet de déceler aucune lésion, le cœur est parfaitement normal et les artères ne sont pas atteintes de sclérose apparente, sauf les artères temporales qui sont un peu fléchueuses et rigides. Le système nerveux périphérique semble être absolument sain. Pas de troubles vaso-moteurs, trophiques, ni sensitifs. Tous les réflexes sont conservés.

Il n'existe ni polyurie, ni pollakiurie et les urines analysées ne renferment ni sucre, ni albumine.

Etant donnés la marche et les symptômes de l'affection oculaire, l'étude des antécédents héréditaires et de l'état actuel, on est en droit de porter le diagnostic complet d'atrophie blanche bilatérale de la papille du nerf optique due à une cause cérébrale, (probablement ramolissement cérébral, forme à début lent).

Sans essayer aucun autre traitement et sans que la malade eut jamais été soignée pour ses yeux ailleurs que dans mon cabinet, j'ai employé les injections hypodermiques d'antipyrine. Tous les deux jours je lui ai injecté dans les régions scapulaires deux grammes d'une solution d'antipyrine à 50 %, soit un gramme de la substance active. Voici les résultats obtenus :

20 février 1893. Après absorption de 7 grammes d'antipyrine :

$$\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. Voit l'ombre de la main à } 0^{\text{m}}25 \text{ centim.} \\ \text{O. G. V} = \frac{1}{40} \end{array} \right.$$

Le champ visuel pour le blanc et les couleurs sans aucune variation, mais l'examen de la vision rapprochée permet de constater que :

- $\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. Ne lit rien.} \\ \text{O. G. Lit } \textit{facilement} \text{ à } 0^{\text{m}}30 \text{ centim. le n}^{\circ} 5 \text{ de Jaeger,} \\ \text{et } \textit{difficilement} \text{ le n}^{\circ} 6. \end{array} \right.$

27 février. Après absorption de 10 grammes d'antipyrine, l'examen subjectif ne permet de constater aucune amélioration sur l'état du 20 février.

7 mars. Après absorption de 15 grammes d'Antipyrine :

- $\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. Voit l'ombre de la main à } 0^{\text{m}}25 \text{ centim.} \\ \text{O. G. V} = \frac{1}{30} \end{array} \right.$

Pour la vision rapprochée :

- $\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. Ne lit rien.} \\ \text{O. G. Lit à } 0^{\text{m}}30 \text{ cent. assez facilement le n}^{\circ} 4 \text{ de Jaeger.} \end{array} \right.$

10 mars. — Après absorption de 17 gr.
d'antipyrine.

17 mars. — Après absorption de 20 gr.
d'antipyrine.

24 mars. — Après absorption de 24 gr.
d'antipyrine.

$\left. \begin{array}{l} \\ \\ \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{Etat} \\ \text{Stationnaire} \end{array}$

5 avril. — Après absorption de 30 gr. d'antipyrine, je constate :

- $\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. Voit l'ombre de la main à } 0^{\text{m}}25 \text{ centim.} \\ \text{O. G. V} = \frac{1}{30} \end{array} \right.$

Pour la vision rapprochée :

- $\left\{ \begin{array}{l} \text{O. D. Ne lit rien.} \\ \text{O. G. Lit } \textit{très facilement} \text{ le n}^{\circ} 4 \text{ de Jeager et } \textit{difficile-} \\ \text{ment le n}^{\circ} 3. \end{array} \right.$

Le champ visuel pour le blanc et les couleurs est resté identique.

Je continue les injections jusqu'au 10 mai et la malade a

absorbé à cette époque 48 grammes d'antipyrine : l'état restant absolument stationnaire et la vision rapprochée n'étant pas plus améliorée que le 5 avril, je supprime les injections.

Le 25 mai la malade étudiée de nouveau présente la même vision que le 5 avril. Je lui ordonne alors l'iodure de potassium à faible dose (1 gr. 50 centig. par jour) joint aux courants continus, (tous les 2 jours, cinq minutes, 8 à 10 milliampères), et accompagné d'injections de sulfate de strychnine à la tempe droite, (un milligramme de substance active tous les 2 jours). Le 10 juin Mlle R... n'ayant subi aucune amélioration de son état oculaire depuis le 5 avril, j'avertis la famille de cette situation et conseille de cesser toute médication.

Personnellement, la malade est enchantée du résultat obtenu, elle peut, en effet, maintenant lire les caractères de son missel, chose qu'elle n'avait pu faire depuis plus de six mois.

Son état psychique est resté identique.

N. B. — L'examen ophtalmoscopique a été pratiqué tous les deux jours, mais il ne m'a pas permis de constater aucune modification objective.

Nous ne pouvions apporter, à l'appui de notre thèse, d'argument plus puissant que la publication de cette observation. Nous y voyons, comme dans les nôtres, dominer toujours ce fait de l'amélioration remarquable de la vision rapprochée, en particulier pour les objets de petite dimension ; et la valeur de cette constatation est d'autant plus grande que, dans le cas particulier, le traitement par l'antipyrine a été institué dès le début, que, seul, il a donné quelques résultats satisfaisants, d'autres médications ayant été instituées ultérieurement, sans aucun résultat, et servant ainsi, pour ainsi dire, de contrôle à la première.

CHAPITRE III

De l'action physiologique de l'antipyrine

Nous parlerons d'abord, dans ce chapitre, de l'action physiologique de l'antipyrine en général ; puis nous essayerons d'analyser son action physiologique dans les cas particuliers d'atrophie optique dont nous nous sommes occupés.

Dès que l'antipyrine fut connue du monde savant (1884), tous les physiologistes se préoccupèrent de déterminer son mode d'action, soit par des expériences sur l'homme, malade ou sain, soit surtout par des expériences sur les animaux.

En Allemagne, Filehne, Guttman, Cahn, Müller ; en France, Germain Sée, Huchard, Hénocque, Arduin ; en Italie, Moragliano, Queirolo, Coppola, ont attaché leur nom, dès le début, à de remarquables études sur cette question ; et après eux les expériences se succédèrent d'années en années, pour ainsi dire sans interruptions, jusqu'aux travaux encore récents de Cazeneuve et de A. Robin.

Filehne (1), le premier, par quelques expériences sur les animaux, a démontré combien grande est la puissance antiseptique et antithermique de l'antipyrine. Le premier, il a également noté ce fait que, après l'absorption du médicament, le pouls décroît en même temps que la tempéra-

(1) *Filehne*. Zeitschrift zur klin. medicin, Band VII.

ture, sans suivre, toutefois, une proportion rigoureuse.

Moragliano, de Gênes (1), et son élève Queirolo, après avoir administré, à des individus apyrétiques, et à d'autres ayant de la fièvre, l'antipyrine à doses de 4 à 6 grammes dans l'espace de une à trois heures, ont noté les résultats suivants :

1° L'antipyrine ne donne pas lieu à des phénomènes généraux appréciables ; quelquefois, chez les individus excitables, et en particulier chez les femmes, il se produit quelques vomissements ;

2° La fréquence des mouvements respiratoires n'est pas modifiée ;

3° La fréquence du pouls diminue toujours ;

4° La pression artérielle, mesurée avec l'appareil de Basch, est la même ou augmente peu ;

5° La température normale n'est pas influencée ;

6° L'antipyrine produit chez les individus apyrétiques une très légère dilatation des vaisseaux cutanés. Chez les individus ayant de la fièvre, cette dilation est plus marquée. Elle précède l'abaissement de la température.

Queirolo accorde une grande importance à cette action vaso-dilatatrice périphérique, car la circulation cutanée, dit-il, étant la principale régulatrice de la chaleur animale, celle-ci peut, à un moment donné, augmenter la dispersion du calorique et produire l'apyrexie. C'est, pour cet auteur, par ce mécanisme, que l'antipyrine abaisserait la température.

Coppola (2) qui a repris, à Turin, les expériences de

(1) *Moragliano et Queirolo*. Italia medica, 5 juin 1884.

(2) *Coppola*. Archives italiennes de biologie, 1884 Turin, p. 134.

Moragliano est arrivé exactement aux mêmes conclusions que son compatriote.

Guttmann (1), à Berlin, admet également que c'est probablement à la dilatation des vaisseaux cutanés qu'il convient d'attribuer ce fait que le pouls se ralentit en même temps que la température s'abaisse.

Pour Cahn (2), il se produirait, au moment de l'abaissement de la température, une diminution de la tension artérielle. Cette théorie est repoussée énergiquement par Müller (3) qui signale une augmentation telle de la tension, que le dicrotisme du pouls disparaîtrait sous son influence.

Cette question de la tension artérielle a été également étudiée, en France, par Huchard (4). Disons d'abord que pour cet auteur le pouls ne s'abaisserait pas en même temps que la température. « L'action du médicament sur la tension artérielle, dit-il, sur la contractilité cardiaque, n'est pas encore nettement démontrée ;..... mais il fallait savoir si l'antipyrine est toxique pour le sang. Or, les examens spectroscopiques que nous avons pu constater grâce à l'obligeance de notre ami Hénocque, nous ont démontré qu'aucun danger n'existait de ce côté et qu'il n'y a, aussi bien chez l'homme soumis à la médication antithermique, que chez les animaux intoxiqués par le médicament, ni méthémoglobine, ni altération notable des globules, tant que l'animal n'est pas arrivé à la période asphyxique ».

(1) Guttmann, Comm. à la soc. de méd. int. de Berlin, Bull. gén. Thérap. 1884.

(2) Cahn. Berliner klin. wochenschrift, n° 36, 1884.

(3) Müller. Centralblatt für klin. medicin. 1884.

(4) Huchard. Union médicale, 26 nov. et 6 déc. 1884.

Arduin (1), élève de Huchard, qui a consacré sa thèse inaugurale à l'étude de l'antipyrine, s'est occupé spécialement des effets de ce médicament, à doses toxiques, chez les animaux.

Dans une première série d'expériences, faites en collaboration avec le docteur Hénocque, directeur-adjoint au laboratoire de médecine du Collège de France, il injecte à des cobayes et à des lapins des doses de 0 gr. 36 à 1 gr. dans l'espace de 5 heures, et il observe les phénomènes suivants : 1° Abaissement de la température de 6°2 ; 2° Ralentissement progressif du cœur ; les pulsations, qu'on ne peut compter au début, tombent à 76 ; 3° Convulsions cloniques et toniques, raideur musculaire, disparition, puis réapparition des réflexes.

Expérimentant sur des grenouilles, il constate qu'à doses massives, l'antipyrine amène la résolution complète. l'arrêt du cœur en diastole suivi de mort rapide ; à haute dose, (1/2 à 1 centigr.), il y a seulement opisthotonos et paraplégie ; à doses moyennes, paraplégie, abolition constante des réflexes, sorte de catalepsie, surtout pour le décubitus dorsal, du train supérieur.

Chez l'homme sain, à la dose de 2 gr., l'antipyrine n'a donné ni malaise, ni maux de tête, seulement quelques bourdonnements d'oreille ; le pouls, sans changer de fréquence, paraissait plus fort.

Arduin s'est aussi occupé de l'action hémostatique de l'antipyrine et a démontré, en expérimentant sur des cobayes et des lapins blessés volontairement, que cette

(1) *Arduin*. Thèse de Paris, 1885.

substance a une puissance hémostatique supérieure à celle de l'ergotine et du perchlorure de fer.

Pour Demme, (1) l'antipyrine est absorbée facilement et ses principaux effets semblent porter sur le système neuro-musculaire. Elle excite d'abord, puis paralyse les centres nerveux : pendant la période d'excitation, il se produit des crises de tétanisation dans les muscles et une élévation de la tension artérielle ; plus tard, l'excitabilité réflexe diminue, la pression artérielle s'abaisse. Injectée directement dans les muscles, elle en anéantit l'excitabilité. Enfin, sous l'influence de doses élevées, il se produirait une paralysie cardiaque.

D'autres expériences faites par Betthelheim (2) dans le laboratoire du professeur V. Bash, de Vienne, tendent à distinguer entre une action passagère qui suit immédiatement l'injection intraveineuse d'antipyrine et une action persistante, survenant quelques minutes après l'injection. Il se produit, d'abord une diminution de la pression sanguine, qui est de courte durée, et on voit ensuite la pression s'élever. Ces modifications ne tiennent pas à des modifications concomitantes du pouls, car la fréquence du pouls ne varie pas. De plus, fait important, Betthelheim a constaté qu'après chaque injection, la température de la peau s'élève, tandis que la température rectale s'abaisse ; d'où il conclut que les vaisseaux cutanés se dilatent, tandis que l'augmentation de la pression est le signe d'une contraction des vaisseaux profonds.

(1) Demme. Deutsche medicin centralblatt zeitung, 1885.

(2) Betthelheim. Ein Beitrag zur Kenntniss des Antipyrins, Med. Jahrb ; Wien 1885, XV.

Les expériences de Casimir (1), faites dans le laboratoire et sous la direction du professeur Morat, à Lyon, ont surtout rapport à l'influence de l'antipyrine sur la sécrétion urinaire. Voici sur ce point particulier comment conclut l'auteur : Sous l'influence de doses massives d'antipyrine (3 gr. 50) la sécrétion urinaire diminue d'abord pendant une demi-heure ou une heure, pour revenir, au bout de ce temps aux proportions du début de l'expérience et même les dépasser. Quant aux phénomènes qu'il a constatés relativement à la pression sanguine, il a vu, dans une expérience sur un chien curarisé, sous l'influence de l'antipyrine, et 3 minutes après l'injection, les pulsations augmenter de fréquence et la pression dans l'artère fémorale s'élever ; à la suite de nouvelles injections, ces effets s'accroissent ; en même temps, le volume du rein diminuait rapidement. D'autres expériences faites sur des lapins, chez lesquels M. Casimir observait par transparence les modifications du calibre des vaisseaux de l'oreille, l'ont amené à conclure que cette vaso-constriction centrale s'accompagne d'une vaso-dilatation du réseau vasculaire cutané. Ce fait, d'ailleurs, ainsi que le remarque M. Casimir, est en rapport avec les sueurs abondantes et les éruptions qu'on a observées maintes fois sur les malades qui prennent de fortes doses d'antipyrine (2).

Caravias (3) dans sa thèse inaugurale, s'est occupé de l'action de l'antipyrine sur le système nerveux et sur

(1) *Casimir*. De l'influence de l'antipyrine sur la sécrétion urinaires. Lyon, 1886, in-4°.

(2) Nous avons emprunté à la thèse de Caravias l'étude des expériences de Betthelheim et de Casimir.

(3) *Caravias*. Thèse de Paris, 1887.

le système circulatoire. Il constate d'abord, dans une série d'expériences faites sur des cobayes, des lapins, et des chiens, que l'antipyrine injectée sous la peau détermine une diminution notable de la sensibilité dans le membre injecté. Dans une autre série d'expériences, il enregistre (à l'aide du myographe à poids et du myographe double de Marey), les variations de la contraction musculaire *nevro-réflexe*, chez la grenouille sous l'influence du même médicament ; après son administration, la forme de la contraction tend à se rapprocher de celle des contractions *nevro-directes*. Les centres nerveux sont donc modifiés dans leur fonctionnement par l'antipyrine.

Les expériences de Caravias sur le cœur et les vaisseaux, sont au nombre de cinq, sur le chien, curarisé ou non. Après injection intra-veineuse de 2 à 3 gr., le cœur se ralentit un peu, après avoir passé par une phase de légère accélération, la contraction cardiaque s'affaibit aussi un peu. Il faut augmenter beaucoup la dose, pour que l'amplitude de la contraction diminue davantage et que le cœur soit vraiment atteint.

Les modifications du côté des vaisseaux sont bien plus intéressantes. A la dose de 2 à 3 gr. on voit que la pression dans le bout périphérique de l'artère fémorale par exemple, s'abaisse tout de suite après l'injection, de 5 à 15 milligr. de mercure environ, ce qui indique évidemment que les capillaires du membre se sont dilatés puisque la pression générale, sur l'état de laquelle on est renseigné par la pression explorée dans le bout cérébral de la même artère, ne subit, pour ainsi dire, pas de variation. Si on augmente la dose, l'animal est pris de convulsions

cloniques, à la suite desquelles se produit une véritable attaque tétanique. Il résulte de ces expériences que l'antipyrine détermine une notable vaso-dilatation périphérique, accompagnée d'une chute de la pression intra-vasculaire périphérique. La pression centrale s'élève, au contraire, et tient à des phénomènes de vaso-constriction profonde qui contrebalancent précisément la vaso-dilatation des vaisseaux superficiels. Cette dernière est bien un phénomène primitif et ne tient pas non plus à une diminution d'amplitude de la contraction cardiaque, puisqu'il ne se produit pas de chute de la pression générale. Dans la production de cette vaso-dilatation des vaisseaux périphériques, l'antipyrine agit donc directement sur les phénomènes vasomoteurs.

On remarquera que les expériences de Caravias sur cette action vaso-dilatatrice sont en concordance parfaite avec celles de Moragliano, Queirolo et Coppola, de Bethelheim et de Casimir. D'ailleurs, il ne s'est rencontré jusqu'à présent qu'un seul auteur, Kobert (1), pour nier cette action particulière de l'antipyrine sur les vaisseaux.

Une communication de Anserow (2) sur l'action comparée de l'antifébrine, de l'*antipyrine* et de la thalline, vient encore confirmer les expériences dont nous venons de parler. « Ces trois médicaments, y est-il dit, paraissent avoir de l'action sur les vaso-dilatateurs. Les vaisseaux périphériques se dilatent sous leur influence et la température de la superficie du corps, monte.... Leur action, (il

(1) Kobert. Arch. für experim. Path. Bd. XXII, 1887.

(2) Anserow. Comm. au II^e Congrès des médecins Russes, Moscou. In Bulletin général de Thérap. III, 1887.

s'agit des trois médicaments cités), se traduit par la dilatation des vaisseaux périphériques et l'augmentation de la circulation dans ces vaisseaux.

Nous avons exposé un peu longuement peut-être l'action de l'antipyrine sur le système circulatoire, parce que nous croyons que la connaissance de ce point particulier de sa physiologie nous aidera à comprendre son action dans les différents cas d'atrophie optique dont nous nous occupons. Nous insisterons moins sur les autres expériences dont il nous reste à parler.

Blumeau (1), de St-Petersbourg, a fait en 1887 quelques expériences sur le chien. Il a démontré que, chez cet animal, l'injection intra-veineuse de 0 gr. 50 à 1 gr. d'antipyrine détermine des convulsions d'abord toniques, puis cloniques. La sensibilité est émoussée, mais d'une façon particulière : ainsi la sensibilité tactile est conservée, la sensibilité à la douleur amoindrie. En même temps, l'excitabilité cérébrale est accrue : l'appel fait à haute voix provoque le retour des convulsions.

Nous ne ferons qu'indiquer les travaux de Brouardel (2) et de Loye, dans lesquels ces auteurs démontrent le pouvoir antifermentescible et germicide de l'antipyrine. De même, nous mentionnerons seulement les expériences de Gottlieb et Schmeideberg (3) qui, (se basant sur ce fait de

(1) *Blumeau*. Ueber die Einwirkung des Antipyrins auf das Nerveassystem. — St-Petersbourg, med. Worchensch. 1887, XII.

(2) *Brouardel*. Sur l'action phys. de l'antip. Bull. de l'Ac. de Méd. 1887, XVIII.

(3) *Gottlieb et Schmeideberg*. Calorimetrische untersuchungen über die Wirkungsweise des chinis und antipyrins. — Arch. für exper. Path. Leipzig, 1891.

l'état d'hyperthermie des animaux sur lesquels on a pratiqué la piqûre du noyau caudé), ont émis l'avis que l'antipyrine paralyse le centre thermogène contenu dans la région de ce noyau caudé.

A. Robin (1) a surtout étudié l'action physiologique de l'antipyrine sur la sécrétion urinaire. D'après lui, après absorption du médicament, l'urine se trouve diminuée, *en quantité*, de 20 à 40 pour 100 : selon l'expression de Renault, *l'antipyrine ferme le rein*. La *qualité* de l'urine est également modifiée ; le chiffre des matières solides, de l'urée, de l'azote, des acides, est abaissé, tandis que celui de l'acide urique, du phosphore, du soufre, de la potasse, est augmenté.

Telles sont les principales expériences que nous connaissons relativement à l'action physiologique de l'antipyrine. De leur étude, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° L'antipyrine agit directement sur le *cerveau*, dont elle excite les centres vaso-moteurs et les centres thermiques ;

2° Elle agit sur la *moëlle épinière* dont elle diminue le pouvoir réflexe à faible dose, tandis qu'elle l'excite à haute dose. Cette excitation est suivie d'un véritable épuisement dont le terme est la paralysie du cœur ;

3° Elle est analgésique de la *sensibilité* ;

4° A faible dose, l'Antipyrine produit une légère accélération du *cœur*, suivie bientôt de ralentissement. A haute dose, le ralentissement s'accroît et peut aller jusqu'à l'arrêt complet ;

(1) Robin. L'antip. son action sur la nutrition et ses indications générales, Bull. de l'Acad. de Méd. 1887, XVIII.

5° Son action sur les *vaisseaux* se manifeste par la vaso-dilatation des vaisseaux périphériques, et par la vaso-constriction des vaisseaux centraux ;

6° La *tension vasculaire périphérique* subit plus d'oscillations, après l'absorption de doses ordinaires. Elle s'abaisse après absorption de doses plus fortes ; et cet abaissement est en rapports avec la vaso-dilatation périphérique. La tension vasculaire *générale* est accrue ;

7° Le *sang* n'est pas modifié par l'antipyrine ;

8° La *respiration* n'est pas influencée ;

9° L'antipyrine est *antiseptique* ;

10° Elle diminue la sécrétion *glycogénique* du foie et la sécrétion *urinaire* ; elle augmente la sécrétion *sudorale* ;

11° Localement appliquée, elle est *hémostatique*.

Pour essayer, maintenant, d'analyser l'action particulière de l'antipyrine dans la dégénérescence atrophique du nerf optique, nous devons, tout d'abord, nous rappeler ce que nous savons de l'anatomie pathologique de cette lésion.

Il est bien évident que l'antipyrine ne pourra avoir aucune action dans les cas d'atrophie grise tabétique où l'altération dégénérative porte d'emblée sur la fibre nerveuse toute entière, myéline et cylindre-axe, non plus que dans les cas déjà anciens d'atrophie par compression, alors qu'une tumeur ou un épanchement intra-crânien, comprimant les nerfs optiques, et en interrompant l'irrigation vasculaire, ceux-ci sont atteints dans leur vitalité par un phénomène purement mécanique.

Au contraire, dans les atrophies blanches d'origine

vasculaire et consécutives à des névrites, la fibre nerveuse n'est pas atteinte primitivement, la dégénérescence portant d'abord sur la trame conjonctive qui l'enveloppe et la soutient, et ne se propageant que plus tard et progressivement à la myéline d'abord, puis au cylindre-axe. Le premier résultat de ce passage de la névrite à l'état atrophique est la diminution du volume des vaisseaux et la suppression partielle de l'irrigation dans la charpente connective qui forme le stroma du nerf.

Dès lors, ne nous est-il pas permis d'admettre que l'antipyrine pourra, dans certains cas, et à la condition d'être employée de bonne heure, agir favorablement sur le processus atrophique en rétablissant, au moins en partie, dans le stroma du nerf optique, l'irrigation vasculaire. :

1° Par l'excitation qu'elle produit sur les centres vasomoteurs et thermiques du cerveau ;

2° Par son action vaso-dilatatrice des vaisseaux de la périphérie ;

3° Par l'accroissement qu'elle détermine de la tension vasculaire générale.

Il en est de même dans les atrophies dues à des compressions légères du nerf et prises au début, l'antipyrine agissant, suivant toute vraisemblance, dans ces cas particuliers, en rétablissant, en partie, la circulation vasculaire entravée par l'agent compressif.

Il nous est plus difficile d'expliquer pourquoi l'antipyrine manifeste plutôt son action sur la vision des objets rapprochés de petite dimension, que sur la vision générale, fait que nous avons presque toujours constaté. Nous pouvons admettre, pour l'interpréter d'une façon aussi

satisfaisante que possible, que l'action vaso-dilatatrice de l'antipyrine est trop faible, dans nombre de cas, pour pouvoir triompher sur toute l'étendue du nerf, du processus sclérotique de la névrite en voie d'atrophie, ce processus n'étant d'ailleurs pas uniformément prononcé sur tous les segments du tronc nerveux. Dès lors, il peut arriver qu'une partie seulement des fibres nerveuses soit influencée par l'action du médicament, et par suite qu'une seule partie de la rétine ait recouvré son fonctionnement et sa vitalité.

Or, si une seule partie de la rétine est encore impressionnable, la vision éloignée ne pourra plus s'exercer que pour des objets d'autant plus petits que cette portion impressionnable sera plus limitée. C'est ainsi, par exemple, qu'un malade placé dans ces conditions particulières, et regardant les échelles de Wecker à 5 mètres de distance pourra lire *une* lettre de la dernière ligne, mais restera incapable de lire couramment toute la ligne : ce malade, sans doute, a une acuité visuelle égale à 1 ; mais sa vision éloignée est très défectueuse : il nous semble bien plus rationnel de dire que cette vision éloignée est égale au degré correspondant à la dernière ligne qu'il peut lire couramment. C'est dire que pour la vision éloignée suffisante et utile, l'intégrité ou la presque intégrité du champ visuel nous semble être une condition nécessaire, et cette condition ne se trouve pas réalisée ici, où une partie des fibres du nerf optique demeure inactive. Au contraire, pour la vision de près, le fonctionnement intégral de toute la rétine perd de son utilité ; la portion impressionnable de cette rétine peut être limitée, les objets rapprochés, et surtout ceux de petite dimension, seront perçus, et même

perçus dans leur ensemble et avec leurs rapports respectifs les uns vis-à-vis des autres. C'est ainsi que notre malade capable seulement de voir un point très limité, à distance, lira couramment de près, même des caractères de petite dimension.

Telle est, croyons-nous, la façon dont il convient d'interpréter l'action particulière de l'antipyrine dans certains cas déterminés d'atrophie optique. Nous sommes d'ailleurs, sur ce point, en conformité d'idées avec notre maître, M. le docteur Valude, qui a fait de cette question le sujet d'une récente communication à la Société médicale des Hôpitaux (1).

(1) *Valude*. Comm. à la Soc. méd. des Hôpitaux, 16 juin 1893..

CHAPITRE IV

Doses et mode d'administration de l'antipyrine.

L'antipyrine peut être administrée aux malades sous différentes formes et par des voies diverses. La plus commune est la voie stomacale, connue et employée dès le début, et par laquelle on admistre le médicament en solutions aqueuses, aromatisées avec un sirop ou bien avec un liquide alcoolique, en cachets ou en pilules.

Cette méthode a pour inconvénient d'exposer les malades à des troubles gastriques parfois insupportable (obs. I.) ; surtout lorsque la médication doit être prolongée pendant un certain temps.

Nous ne parlerons que pour mémoire du mode d'administration de l'antipyrine par la voie rectale, (préconisé par M. le docteur *Huchard*) (1), soit en lavements, soit en suppositoires, cette méthode nous paraissant peu pratique et présentant, dans le cas qui nous occupe, moins d'avantages que d'inconvénients.

C'est pourquoi, suivant en cela les indications de notre maître le docteur Valude, nous avons constamment donné la préférence, au cours de nos recherches, aux injections hypodermiques.

On a fait, il est vrai, à cette méthode de graves reproches. *Arnozan* (2), en 1885, montra qu'à la suite de l'injection

(1) *Huchard*, Société de Thérapeutique, janvier 1885.

(2) *Arnozan* in Thèse de Daniel. Paris 1890.

d'antipyrine dans le tissu cellulaire, il se formait des foyers hémorrhagiques souvent étendus, et même des névrités.

Balzer (1) de son côté, s'exprime ainsi : « A plusieurs reprises nous avons noté des ecchymoses peu étendues, qui paraissaient pouvoir être expliquées par ce fait que l'injection n'avait pas été poussée assez profondément. Mais l'occasion se présenta pour nous de vérifier, dans l'autopsie d'une cancéreuse, qu'il n'en était rien et qu'il se produisit probablement toujours des hémorrhagies sous-cutanées, quel que soit le point de la région hypodermique où se répand l'injection d'antipyrine.

L'autopsie a montré dans les fesses des noyaux hémorrhagiques indurés, noirâtres, du volume d'une grosse noisette ou d'une amande. Soumis à l'examen microscopique, ces noyaux montrent des lésions de deux ordres, des lésions inflammatoires et des hémorrhagies. Le sang épanché dissocie les faisceaux conjonctifs et forme des foyers dans lesquels on voit des globules rouges mélangés ordinairement de leucocytes assez nombreux. A côté de ces foyers hémorrhagiques, on voit des foyers inflammatoires, dans lesquels paraissent de nombreuses cellules embryonnaires répandues dans les espaces conjonctifs ou même s'agglomérant en masses assez étendues. On peut dire que ce sont de véritables abcès microscopiques, infiltrés dans les mailles du tissu conjonctif. Ces altérations diverses ont évidemment pour lieu d'origine et pour centre les vaisseaux, et, en effet, ceux-ci présentent des altérations manifestes : leur tunique interne est irritée et les noyaux en prolifération

(1) *Balzer*, in Thèse de Daniel, Paris 1890.

très abondants. L'infiltration cellulaire s'étend aux autres tuniques vasculaires ; certains vaisseaux plus ou moins volumineux sont oblitérés complètement par des caillots. Dans quelques-uns de ces vaisseaux, on trouve du pigment noir indiquant qu'il s'agit de caillots un peu anciens. Ce pigment se retrouve aussi dans le sang épanché. »

Rappelons également l'observation rapportée par Verneuil (1) et communiquée à l'Académie de médecine, dans laquelle il décrit un cas de gangrène partielle du pied, consécutive à des injections hypodermiques d'antipyrine.

D'après ces auteurs, il se produirait donc des lésions intenses au foyer de l'injection et l'absorption par les vaisseaux s'accompagnerait de modifications profondes dans leurs tuniques qui s'enflammeraient, deviendraient friables et se rompraient.

On a fait aux injections hypodermiques d'antipyrine un reproche plus grave ; on a dit qu'elles étaient très douloureuses. Eulembourg (2), Hoffer, Huchard (3) et après eux tous ceux qui se sont occupés de cette question sont de cet avis.

Nous devons à la vérité de dire que nous n'avons pas contrôlé ce fait au cours des très nombreuses injections que nous avons pratiquées à la Clinique des Quinze-Vingts. (Depuis une année, nous en avons fait, en moyenne, douze chaque semaine.)

(1) Verneuil. Comm. à l'Académie de médecine. 3 novembre 1891.

(2) Eulembourg. Étude sur la méthode hypod. in Encyclopédie de Ziemssen.

(3) Huchard, Société de thérapeutique, janvier 1885.

Rarement nos malades se sont plaints de ressentir une douleur un peu plus forte que celle que produirait une piqûre d'aiguille ordinaire ; et, dans tous les cas, cette douleur était de très courte durée. D'ailleurs il est un moyen facile de rendre cette douleur absolument insignifiante, même pour les sujets les plus sensibles, et qui consiste, ainsi que l'indique le Dr Rondot de Bordeaux (1), à ajouter à la solution aqueuse d'antipyrine quelques milligrammes de cocaïne, (15 milligr., par exemple, pour une solution de 0.50 cent, d'antipyrine dans 1 gr. d'eau).

En outre, nous croyons qu'il est très important, pour éviter cette douleur locale, d'enfoncer profondément l'aiguille dans le muscle. « La principale faute dans le Manuel opératoire, dit Daniel (2) dans sa thèse, consiste en une pénétration insuffisante de l'aiguille, qui reste dans le derme ou la couche graisseuse ; aussi chez les sujets gras faut-il enfoncer plus profondément la seringue que chez les maigres, parfois même ce n'est plus le tissu cellulaire, mais bien le muscle qu'il sera bon de choisir. »

Quant aux autres accidents dont nous avons parlé, nous sommes persuadés qu'on peut toujours les éviter en prenant de suffisantes précautions antiseptiques. Nous nous sommes constamment servi pendant nos expériences, d'une seringue de Pravaz modifiée par Mathieu et entièrement stérilisable. Cette seringue, composée essentiellement d'un corps de pompe en verre, sans aucune armature métallique, dans lequel joue à frottement doux un piston

(1) *Rondot*. L'antipyrine. Leçons faites à la Faculté de Bordeaux. O. Doim. 1892.

(2) *Daniel*. Thèse de Paris, 1890.

entièrement indépendant, restait en permanence dans une solution phéniquée. — Il en a toujours été de même des aiguilles en platine iridé, non oxydables, dont nous nous sommes servi.

Avant chaque injection, la surface cutanée, où celle-ci devait être pratiquée, était lavée avec soin, et lavée encore avec autant de soin après chaque injection, à l'aide d'une solution de sublimé.

Nous devons ajouter que nous avons toujours pratiqué ces injections le long et de chaque côté du rachis, à la région dorsale et à la région lombaire ; ces régions nous semblant être les moins douloureuses et les plus faciles à désinfecter facilement, surtout dans une clinique très fréquentée comme celle des Quinze-Vingts.

Nous nous sommes toujours servi dans nos expériences d'une solution de 50 grammes d'antipyrine pour 100 grammes d'eau dont nous injections sous la peau de nos malades deux seringues de Pravaz tous les deux jours, soit en moyenne 0.50 centigrammes de médicament par jour.

On nous objectera que nous aurions pu, au lieu d'une injection tous les deux jours, faire une injection chaque jour ; mais il nous était bien difficile de faire revenir tous les jours à la clinique des malades dont les uns étaient obligés, de se faire conduire, et dont les autres avaient conservé leur travail, malgré le mauvais état de leur vision.

On pourrait aussi nous faire cette autre remarque que les doses employées par nous sont bien minimales. Peut-être, en effet aurions-nous pu, sans inconvénients, augmenter ces doses ; mais, d'une part, deux injections sem-

blaient suffisantes à nos malades qui, pour la plupart, se refusaient à ce que nous leur en fissions davantage dans la même séance, très étonnés déjà qu'on leur en fit plus d'une.

D'autre part, nous ne devons pas perdre de vue qu'il s'agissait ici d'injections hypodermiques, c'est-à-dire d'absorption par le tissu cellulaire, dont l'intensité du pouvoir absorbant a été mise en relief depuis longtemps par les physiologistes. Le tissu cellulaire ne le cède à ce point de vue qu'à la muqueuse respiratoire. En effet, si nous en croyons Cochet (1), la même dose de curare détermine des effets toxiques :

1° En 20 secondes, lorsque le poison est injecté par les veines :

2° En 50 secondes, lorsqu'il est injecté dans la trachée;

3° En 4 minutes, lorsqu'il est déposé dans le tissu cellulaire sous cutané.

On sait, au contraire, quel temps met une substance à agir lorsqu'elle est introduite par les voies digestives. De plus, les liquides gastriques peuvent la modifier et soustraire ainsi une certaine quantité à l'absorption. Par la voie hypodermique, rien de semblable: l'agent thérapeutique pénètre intact dans le courant sanguin.

Enfin, nous avons à nous préoccuper de ce qu'on a appelé récemment l'*antipyrinisme* (2), c'est-à-dire de cette intoxication particulière due à l'absorption du médicament, si bien décrite par Lejeune (3) dans sa thèse inaugu-

(1) *Cochet*. Thèse de Paris, 1882, p. 13.

(2) *Rondot*. L'antipyrine. Paris, O. Dion, 1892.

(3) *Lejeune*, Thèse de Bordeaux, 1887.

rale, où il rapporte quatre cas de mort et quarante-cinq cas de collapsus grave occasionnés par l'ingestion de l'antipyrine.

Nous devons d'autant plus nous préoccuper de cette complication que nous étions obligés d'employer l'antipyrine pendant un long temps et d'une façon soutenue.

D'ailleurs, les résultats que nous avons obtenus ne sont-ils pas une preuve que la dose dont nous nous servions est suffisante, en admettant même qu'elle puisse être augmentée sans inconvénients.

En agissant de la sorte, tant au point de vue du manuel opératoire qu'à celui des doses employées, nous n'avons jamais eu à déplorer le plus petit accident.

•
—

CONCLUSIONS

Nous ne saurions mieux faire, pour conclure, que de citer les paroles même de notre maître, M. le docteur Valude, dans sa récente communication à la Société médicale des Hopitaux.

« En résumé, dit-il, je pense que l'antipyrine en raison de son action vaso-dilatatrice périphérique peut avoir un effet favorable dans les formes d'atrophie optique qui relèvent d'une altération vasculaire du tissu connectif interstitiel, lequel constitue le stroma du nerf optique ; l'antipyrine agirait donc dans les atrophies, suite des névrites ascendantes ou descendantes, exception faite pour l'atrophie grise tabétique et les atrophies par compression où la fibre nerveuse est primitivement dégénérée...,..... Sachant combien sont réduits nos moyens d'action dans l'atrophie du nerf optique, je pense donc que le traitement par l'antipyrine est à conserver dans certaines circonstances limitées.

Ainsi, étant donné qu'il s'agit d'une névrite interstitielle qui, *de l'état de névrite est en voie d'atrophie* ; à cette période où les phénomènes inflammatoires ou congestifs ayant cédé, les mercuriaux cessent de pouvoir agir et, au moment où la papille commence à devenir blanche, il me semblerait indiqué de tenter de ramener l'irrigation vasculaire du nerf optique à la normale par l'administration de l'antipyrine.....

Il est évident que le succès n'est pas certain et que certaines améliorations ne tardent pas à être suivies d'un retour plus complet à l'ambliopie ; nos observations II et IV en fournissent la preuve. On s'explique très bien le fait en songeant à l'action minime du médicament opposée à l'intensité du processus de certaines formes de névrite interstitielle. Toutefois, les succès obtenus justifient l'adoption du traitement. Si l'amélioration n'est pas constante, elle peut parfois être véritablement considérable, ce qui doit être un encouragement sérieux à continuer dans cette voie. »

Nous croyons, avec notre maître, que l'antipyrine a une action manifeste dans certaines atrophies optiques bien déterminées, consécutives à des névrites ou succédant à une compression récente du nerf.

Cette action se manifeste par une amélioration de la vision, surtout de la vision rapprochée et en particulier de la vision rapprochée des objets de petite dimension.

Vu par le Président de la thèse,
PANAS

Vu :
Le Doyen,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer,
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- Arduin.* — Thèse de Paris, 1885.
- Anserow.* — Comm. au II^e Congrès des médecins Russes, Moscou, in Bull. général de Thérap., III, 1887.
- Arnozan.* — In Thèse de Daniel, Paris, 1890.
- Balzer.* — In Thèse de Daniel, Paris, 1890.
- Bethelheim.* Ein Beitrag zur Kenntnin des Antipyrins, Med. Jarhrb., Wien, 1885, XV.
- BlumEAU.* — Ueber die Einwirkung des Antipyrins auf das Nerveussystem. — St-Pétersbourg. Med. Worchens, 1887, XII.
- Brouardel.* — Sur l'action physiol. de l'Antipyrine. Bull. de l'Acad. de Méd., 1887, XVIII.
- Cahn.* — Berliner Klin. Worchenschrift, n° 36, 1885.
- Caravias.* — Thèse de Paris, 1887.
- Clément.* — In l'Antipyrine, par Rondot. Paris, 1892.
- Coppola.* — Arch. ital. de Biologie, Turin, 1884, p. 134.
- Castmir.* — De l'infl. de l'antipyr. sur la secr. urinaire, Lyon, 1886.
- Cochet.* — Thèse de Paris, 1883.
- Daniel.* — Thèse de Paris, 1890.
- Delens.* — Article du Traité de chirurgie, T. IV, p. 287.
- Dujardin-Baumetz.* — Leçons de clin. thérap., 1888.
- Demme.* — Deutsche medicin Centralblatt zeitung, 1885.
- Eulembourg.* — Etude sur la méth. hypodermique, in Encyclopédie de Ziemssen.
- Flehn.* — Zeitchrift zur Klin. Medicin, Band VII, p. 641.
- Fuchs.* Neuritis in Folge hereditärer Anlage, Klin. Monatsblatt, t. XVIII.
- Galezowski.* — Traité des maladies des yeux, Paris, 1875.

- Guttman.* — Comm. à la Soc. de médecine int. de Berlin, in Bull. général de Thér., 1884.
- Gottlieb et Schneideberg.* — Calorimetrische untersuchungen über die Wirkungsweise des chinis und Antipyrins.—Arch. für exper. Path. Leipzig, 1891.
- Hénocque.* — Gazette hebdom. n° 50, 1885.
- Huchard.* — Soc. de Thérapeutique, déc. 1884 et janv. 1885.
- Huchard.* — Union médicale, 26 nov. et 6 déc. 1884.
- Jaeger.* — Ophthalmonopisches Handatlas. Vienne, in-4°, 1869.
- Kirmisson.* — Manuel de Path. externe, Paris, 1888.
- Köbert.* — Arch. für experiment. Path. Bd XXII, 1887.
- Lejeune.* — Thèse de Bordeaux, 1887.
- Moragziano.* — Italia medica, 5 juin 1884.
- Müller.* — Centralblatt für Klin. medicin., 1884.
- Panas.* — Anatomie path. de l'œil, Paris, in-8, 1879.
- Queirolo.* — Italia medica, 5 juin 1884.
- Robin.* — Compte rendu de la Soc. de Biol. 1892, 9^e sér., IV.
- Robin.* — L'antipyrine, son action sur la nutrition et ses indications gén. Bull. de l'Ac. de Méd., 1887, XVIII.
- Rondot.* — L'antipyrine, Paris, O. Doin, 1892.
- Vacher.* — Manuel des mal. des yeux, Paris, O. Doin, 1890.
- Valude.* — Comm. à la Société médicale des Hôpitaux, 16 juin 1893.
- Verneuil.* — Comm. à l'acad. de méd., 3 nov. 1891.
- G. Sée.* — Comm. à l'Acad. des sciences, 18 avril 1887.
- Schneideberg.* — (v. Gottlieb).
- De Wecker.* — Traité complet d'ophtalmologie, Paris, 1888, T. IV, p. 553.
- De Wecker.* — Traité des mal. du fond de l'œil, p. 67.

